# Über Versuche zur Darstellung der 16, 17-Oxy-Verbindungen der Androstanreihe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

von

Yin-Lin-Wang

aus Yangchow/Kiangsu

China

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Februar 1939

Tag der Promotion: 5. Juli 1939

1939

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

N 30

Referenten: Prof. Dr. A. Butenandt.
Prof. Dr. H. Leuchs.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt unter Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt vom Juli 1937 bis Dezember 1938 im Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem.

Herrn Prof. A. Butenandt danke ich herzlich für die allzeit gern gewährte Unterstützung und stete Förderung der Arbeit.

Herrn Dr. U. Westphal bin ich für seine stete Hilfsbereitschaft zum verbindlichsten Dank verpflichtet.

Für die Überlassung wertvoller Materialien spreche ich der Schering A.-G., Berlin, meinen verbindlichsten Dank aus.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548011_0080

In der Natur kommen verschiedene Hormone der Steroidklasse vor, die sich von einander nur durch die Anzahl und die Stellungen der Oxy- oder Oxo-Gruppen unterscheiden, aber große Unterschiede in der physiologischen Aktivität zeigen. Das läßt sich z. B. an dem Verhältnis von Oestron zu Oestriol und demjenigen von Corticosteron zu Progesteron erweisen. Das Oestriol unterscheidet sich vom Oestron nur dadurch, daß es an Stelle der Oxo-Gruppe am C-Atom 17 je eine Hydroxylgruppe an $C_{16}$ und $C_{17}$ besitzt; hierdurch wird die physiologische Wirksamkeit stark verändert. Während das Oestron bei subkutaner Injektion dem Oestriol in seiner Wirkung stark überlegen ist, ist das Oestriol bei peroraler Verabreichung stärker wirksam als das Oestron. Das Corticosteron ist die Dioxy-Verbindung des Progesterons. Während das Progesteron das Hormon der Schwangerschaftserhaltung ist, stellt das Corticosteron das lebenswichtige Hormon der Nebennierenrinde dar, entfaltet also eine ganz andere Art der physiologischen Wirkung als Progesteron.

Außerdem konnten Butenandt und Riegel[1]) zeigen, daß das 6-Oxo-testosteron im Gegensatz zu dem besonders hoch wirksamen männlichen Hormon Testosteron keine männliche physiologische Wirkung besitzt, dagegen oestrogen wirksam ist. Daraus ergibt sich, daß durch die Einführung von Oxy- oder Oxo-Gruppen in physiologisch wirksame Steroide die physiologische Wirksamkeit grundlegend verändert werden kann.

Auf Grund dieses Ergebnisses ist es von besonderem Interesse, 16, 17-Verbindungen der Androstan- und Oestranreihe zu bereiten. Diese Oxyderivate sollten in der Weise dargestellt werden, daß am C-Atom 17 der Steroide ein Cl-Atom eingeführt, anschließend Chlorwasserstoff abgespalten und so eine Doppelbindung von $C_{16}$ nach $C_{17}$ in das Molekül gelegt wurde. An diese Doppelbindung sollten dann 2 Oxygruppen angelagert werden.

### 1. Darstellung von Androstendiol-monoacetat(3).

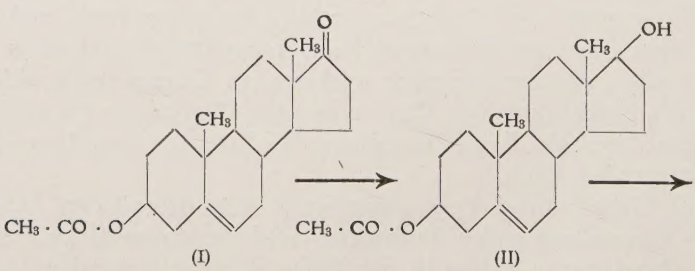
Als Ausgangsstoff für diese Versuche habe ich Dehydro-androsteron-acetat (I) gewählt, das zuerst zu $\Delta^5$-Androstendiol-

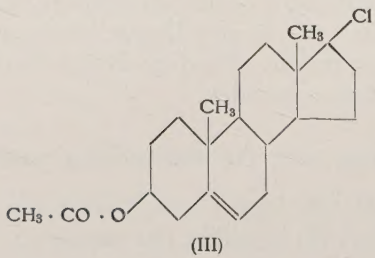
(3, 17)-monoacetat-(3) (II) hydriert wurde. Die Hydrierung des Dehydroandrosteron-acetats habe ich zuerst auf enzymatischem Wege nach Mamoli und Vercellone[2]) durchgeführt indem ich den Stoff in wässrig alkoholischer Lösung der Einwirkung gärender Hefe unterworfen habe. Das in etwa der gleichen Gewichtsmenge erhaltene Rohprodukt wurde im Hochvakuum sublimiert und aus Aceton umkristallisiert; das reine Androstendiol-(3)-monoacetat zeigte einen Schmp. von 144—145° (unkorr.). Wenn man das Produkt aus verd. Methanol umkristallisiert, so wird der Schmelzpunkt erniedrigt. Durch Schmelzpunktbestimmung unter Mikroskop konnte man deutlich zwei verschiedene Modifikationen erkennen: eine vom Schmp. 141—142° und die andere von Schmp. 144—145°.

Einfacher gestaltete sich die Darstellung des Androstendiol-(3)-monoacetats durch katalytische Hydrierung des Dehydroandrosteronacetats mit Raney-Katalysator[3]). Es wurde dasselbe $\Delta^5$-Androstendiol-(3, 17)-monoacetat-(3) vom Schmp. 144—145° erhalten wie bei der Reduktion mit gärender Hefe.

### 2. Darstellung von 17-Chlor-androstenol-(3)-acetat.

Zur Chlorierung wurde das $\Delta^5$-Androstendiol-monoacetat mit Phosphorpentachlorid in Chloroform umgesetzt[4]). Es wurde das 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat (III) vom Schmp. 160—161° erhalten.



### 3. Abspaltung von Chlorwasserstoff.

Die Abspaltung von Chlorwasserstoff wurde durch 18-stündiges Erhitzen des 17-Chlor-androstenolacetats mit Kaliumcyanid in 85-proz. Alkohol unter Zusatz von etwas Jodkalium im Bombenrohr erreicht. Unter diesen Bedingungen wurde ein kristallisiertes Produkt erhalten, das zwischen 50 und 60° schmolz. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln wurde ein unscharfer und schwankender Schmelzpunkt erhalten. Es ist möglich, daß bei der Behandlung mit Cyankalium ein Teil des Acetats verseift wird, sodaß das Produkt ein Gemisch von dem freien Alkohol und seinem Acetat wäre. Auf Grund dieser Überlegung wurde das Produkt der Chlorwasserstoff-Abspaltung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Auf diese Weise wurde ein kristallisiertes Produkt erhalten, das nach mehrmaligem Umkristallisieren unscharf um 75° schmolz. Wie weiter unten ausgeführt wird, glaube ich, daß dieser Stoff aus einem schwer trennbaren Gemisch von 2 Isomeren besteht; viele Versuche zur Trennung durch fraktionierte Kristallisation, Hochvakuumdestillation usw. waren erfolglos.

Das Produkt zeigt eine negative Beilstein-Probe, färbt sich in Eisessig mit Tetranitromethan im Gegensatz zu $\Delta^5$-Androstendiolmonoacetat gelb. Aus diesen Ergebnissen und aus der Analyse ist zu folgern, daß aus dem 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat ein Mol Chlorwasserstoff abgespalten und eine Verbindung mit 2 Doppelbindungen entstanden ist.

### 4. Umsetzung mit Osmiumtetroxyd.

Bei der Anlagerung von Hydroxyl-Gruppen an das Produkt der Chlorwasserstoffabspaltung vom Schmp. 75° mit der für 2 Doppelbindungen berechneten Menge Osmiumtetroxyd in ätherischer Lösung [5]) wurde ein Produkt vom Schmp. 218—223° (Mikroschmelzpunktapparat) isoliert, das nach dem Ergebnis der Analyse unerwarteterweise ein freies Triol $C_{19}H_{30}O_3$ darstellt; von den beiden Doppelbindungen ist also nur eine angegriffen worden. Daß die Acetatgruppe in der 3-Stellung verseift wurde, liegt daran, daß bei der Aufarbeitung mit $Na_2SO_3$-Lösung gekocht worden ist.

Wenn die durch Chlorwasserstoff-Abspaltung neu entstandene Doppelbindung zwischen $C_{16}$ und $C_{17}$ läge, und die Anlagerung der Hydroxylgruppen mit Osmiumsäure an diese 16-17-Doppelbindung stattgefunden hätte, so würde ein Stoff mit drei sekundär-alkoholi-

schen Gruppen gebildet sein, welche alle acetylierbar sein müßten. Wären dagegen die beiden Hydroxylgruppen an die $\Delta^{5,6}$-ständige Doppelbindung angelagert, so müßten in diesem Stoff noch zwei leicht acetylierbare sekundäre alkoholische Gruppen vorhanden sein. Durch Acetylierung des Triols $C_{19}H_{30}O_3$ war demnach ein Tri-acetat oder ein Diacetat zu erwarten. Überraschenderweise wurde durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur ein Monoacetat vom Schmp. 144—145,5° (unkorr.) erhalten, das auch durch mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin auf dem Wasserbade nicht weiter zu acetylieren war. Daraus ist zu schließen, daß die beiden angelagerten OH-Gruppen tertiärer Natur sind; die Anlagerung kann also weder an $C_5$ und $C_6$ noch an $C_{16}$ und $C_{17}$ erfolgt sein.

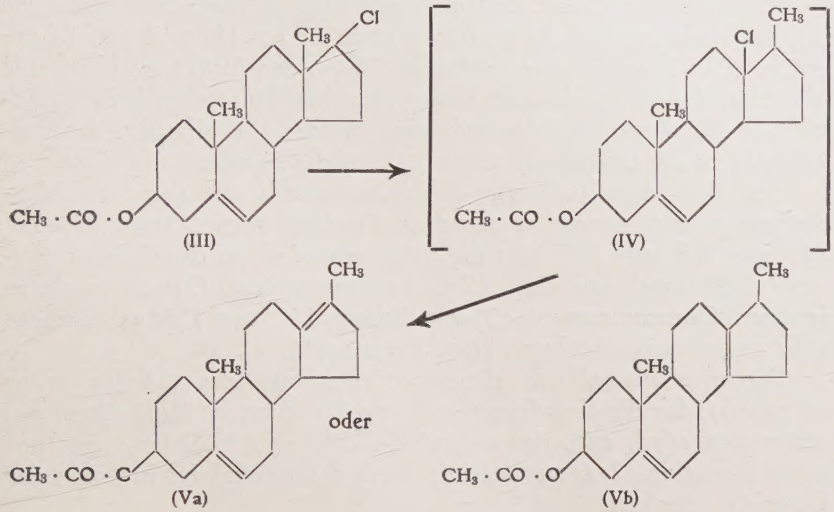
Daß die Doppelbindung von $C_5$ nach $C_6$ nicht angegriffen wird, liegt daran, daß die Reaktion mit Osmiumtetroxyd durch eine Acetylgruppe in 3-Stellung beeinflußt wird, denn auch beim Dehydroandrosteronacetat beobachtet man eine ähnliche Hemmung der Reaktion der $\Delta^5$-ständigen Doppelbindung gegenüber Osmiumsäure. Während A. Lutenberg an die Doppelbindung zwischen $C_5$ und $C_6$ des freien Dehydro-androsterons durch Behandeln mit $OsO_4$ in ätherischer Lösung bei Zimmertemperatur 2 Hydroxylgruppen anlagern konnte[6]) und in normaler Reaktion das Androstanon-(17)-triol-(3, 5, 6) erhielt, gelang es mir unter den gleichen Bedingungen bei 5-tägiger Einwirkung von $OsO_4$ auf das Acetat des Dehydro-androsterons nicht, die Doppelbindung anzugreifen; es wurde Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Um weiter zu beweisen, daß die $\Delta^{5,6}$-Doppelbindung nicht angegriffen ist, wurde versucht, die OH-Gruppe an 3-Stellung des Triols zur Ketogruppe zu oxydieren. Durch mehrfache Variation der Oxydation nach Oppenauer[7]) sowie durch Oxydation mit Chromsäure wurde dieses Ziel jedoch nicht erreicht, da sich das Triol als außerordentlich empfindlicher Stoff erwies.

### 5. Zum Verlauf der Chlorwasserstoff-Abspaltung.

Das Auftreten von 2 tertiären Hydroxylgruppen in dem Triol zeigt, daß die Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem 17-Chlorid nicht normal verlaufen sein kann. Daß das 17-Chlorid das Cl-Atom noch in 17-Stellung trägt, schließe ich daraus, daß dieser Stoff im Test am Hahnenkamm nach Fußgänger[8]) eine hohe physiologische Wirksamkeit besitzt.

Ich nehme an, daß bei der Chlorwasserstoff-Abspaltung eine Retropinakolinumlagerung eingetreten ist, im Sinne folgender Formeln [9]):




Hierdurch würde bei der Chlorwasser-Abspaltung eine ditertiäre Doppelbindung entstehen. Von T o r t e l l i und J a f f é ist eine Farbreaktion beschrieben worden, die für die ditertiäre Doppelbindung charakteristisch sein soll [10]). Diese Reaktion, die durch Unterschichten der essigsauren Lösung der Substanz mit etwa 2-proz. Bromlösung in Chloroform hervorgerufen wird, war erwartungsgemäß mit dem Halogenwasserstoff-Abspaltungsprodukt sehr stark positiv.

### 6. Zur Kenntnis der Tortelli-Jaffé-Reaktion.

Um die Brauchbarkeit der Tortelli-Jaffé-Reaktion zu prüfen, wurde an einer Reihe ungesättigter Steroide diese Reaktion zur Erkennung ditertiärer Doppelbindungen erprobt.

In der Literatur ist positive Tortelli-Jaffé-Reaktion für folgende Stoffe beschrieben [11]):

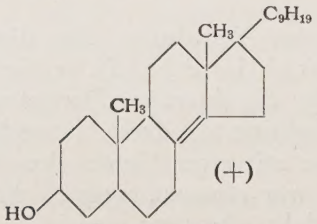
$\alpha, \beta$-Dihydro-ergosterin,
$\alpha$- und $\beta$-iso-Ergosterin,
Dihydro-iso-ergosterin,
Dehydro-ergosterin,
Ergosterin.

Für das $\alpha$-Ergostenol, das eine Doppelbindung von $C_8$ nach $C_{14}$ (ditertiär) besitzt, war die Reaktion positiv, für das die Doppelbindung zwischen $C_{14}$ und $C_{15}$ tragende $\beta$-Ergostenol hingegen nicht.

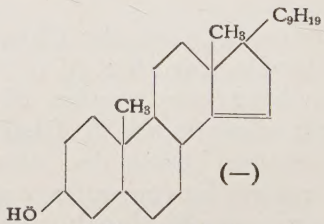
Ich habe eine größere Zahl von ungesättigten Steroidverbindungen auf ihr Verhalten bei der Reaktion nach Tortelli und Jaffé geprüft. Das Ergebnis war eindeutig: Diejenigen Stoffe, welche keine ditertiäre Doppelbindung im Ringsystem besaßen, gaben keine Reaktion. Auch diejenigen Verbindungen, welche eine diteriäre Doppelbindung in der Seitenkette tragen, gaben die Farbreaktion nicht.

Das bei Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem 17-Chlor-Androstenolmonoacetat entstandene Produkt vom Schmp. 75—77° gab eine tiefblaue Färbung; die entsprechenden bei der Chlorwasserstoff-Abspaltung aus dem 17-Chlor-Oestratrienol-(3) entstandenen isomeren Oestratetraen-ole-(3) vom Schmp. 162° und 125° gaben ebenfalls eine positive Reaktion (rote Färbung) *).

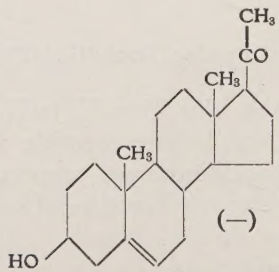
Ferner erwiesen sich diejenigen Derivate des Adynerigenins als positiv, für die eine ditertiäre Doppelbindung im Ringsystem angenommen wird; auch das $\alpha$- und $\delta$-Cholestenol *) lieferte eine positive Reaktion. Das vorliegende Versuchsmaterial ist in folgender Übersicht geordnet:




α-Ergostenol [11])

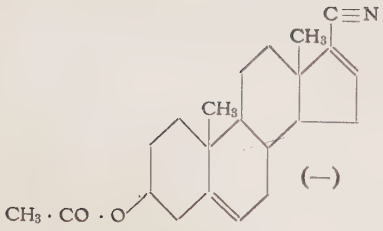



β-Ergostenol [11])

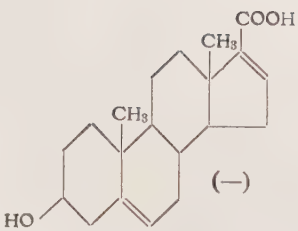



F: 216° [12])

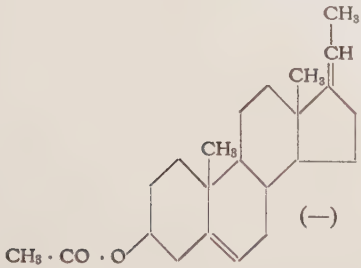
*) Herrn Professor Dr. A. Windaus danke ich für die Überlassung von $\alpha$- und $\delta$-Cholestenol; die Stoffe der Herzgiftgruppe verdanke ich Herrn Dr. R. Tschesche. Die Oestratetraenole-(3) wurden mir von Herrn Dr. Westphal zur Verfügung gestellt.



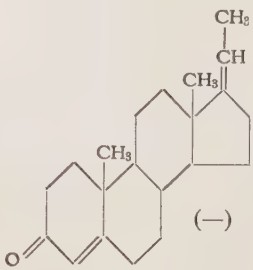

F : 208—209° [13])



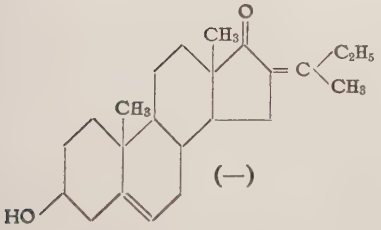

F : 276° [13])



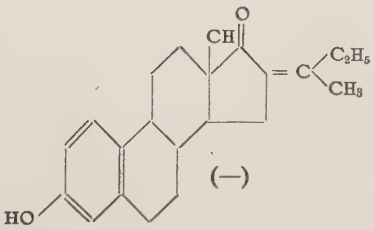

F : 141° [14])



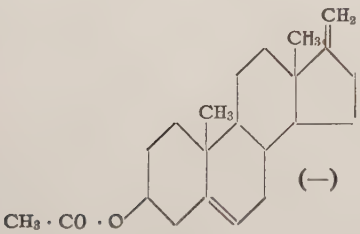

F : 135° [15])



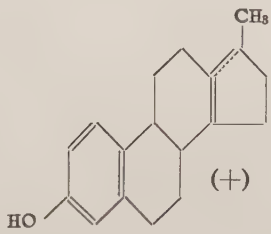

F : 176° [16])



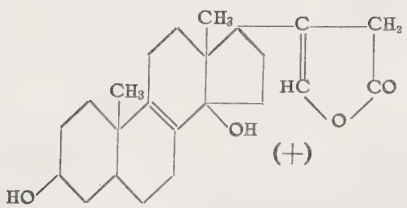

F : 251° [17])



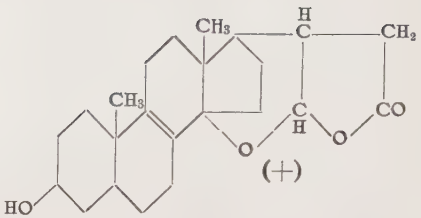

F : 117° [18])



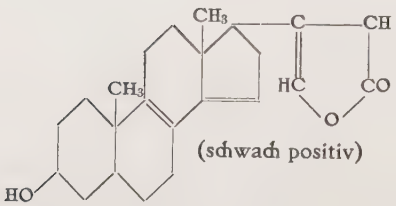

2 Isomere
F : 162°, F : 125° [19])



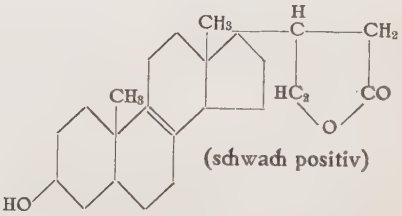

Adynerigenin [20])



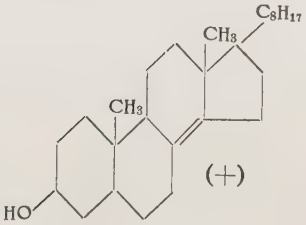

Iso-adynerigenin [20])



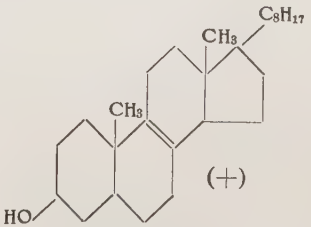

Anhydro-adynerigenin [20])




Tetrahydro-anhydro-adynerigenin [20])




α-Cholestenol [21])

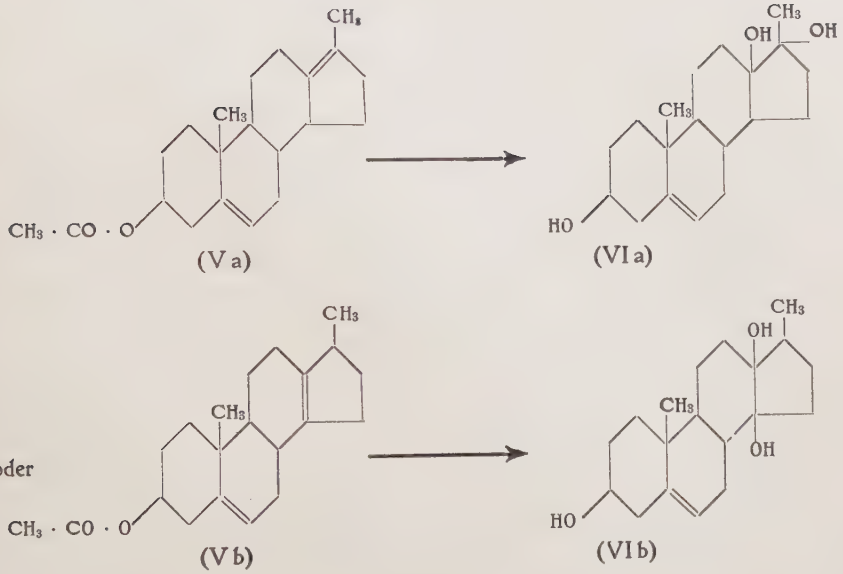



δ-Cholestenol [22])

Der positive Ausfall dieser Farbreaktion stützt die Annahme, daß bei der Chlorwasserstoff-Abspaltung aus dem $\Delta^5$-Androstenolacetat eine ditertiäre Doppelbindung entstanden ist.

### 7. Zur Konstitution des Triols $C_{19}H_{30}O_3$.

Auf Grund der vorstehenden Experimente können die beiden tertiären OH-Gruppen des Triols an 13- und 17-Stellung oder an 13- und 14-Stellung stehen.




Die Umlagerung ist anscheinend nicht einheitlich gegangen. Ich habe nämlich aus der Mutterlauge des Triols vom Schmp. 218—223° einen anderen Stoff vom Schmp. 152—153° (unkorr.) isoliert, welcher andere Löslichkeitseigenschaften zeigte, aber dieselbe Analyse wie das Triol vom Schmp. 218—223° ergab.

Ursprünglich bestand die Absicht, von dem 17-Chlor-androstenol aus durch Aufbau einer Seitenkette vom Dehydro-androsteron zum Typ des Progesterons zu gelangen. Über die erfolglosen Versuche, über die Lithium-Verbindung durch Umsetzung mit Acetylchlorid oder Acetonitril dieses Ziel zu erreichen, oder die 17-Cyan-Verbindung aus dem 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat darzustellen, vergleiche den experimentellen Teil.

Das 17-Chlor$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat bewirkt mit 300 $\gamma$ im Fußgänger-Test ein 20-proz. Wachstum des Kamms; das Androstentriol vom Schmp. 223° war im Fußgänger-Test mit 100 $\gamma$ bzw. 5 $\times$ 10 $\gamma$ unwirksam.

Für die Durchführung der physiologischen Auswertungen danke ich Frl. D. von Dresler und Frl. U. Meinerts.

## Beschreibung der Versuche.

### $\Delta^5$-Androsten-diol-(3, 17)-monoacetat-(3) durch enzymatische Hydrierung von Dehydro-androsteron-acetat.

67 g Rohrzucker wurden in 500 ccm Wasser gelöst und 33,5 g gewöhnliche Bäckerhefe darin suspendiert. Unter ständigem Rühren wurde eine Lösung von 200 mg Dehydroandrosteron-acetat in 35 ccm Alkohol langsam zugetropft. Nachdem der Ansatz 3 Tage bei 15° C gegoren hatte, wurde die Gärflüssigkeit 6-mal ausgeäthert und auf etwa 100 ccm eingeengt. Zur Entfernung des Farbstoffs wurde die ätherische Lösung mehrfach mit 5-proz. Soda-Lösung geschüttelt; anschließend wurde sie mit Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen, über $Na_2SO_4$ getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Die anfallenden Kristalle wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert; auf diese Weise wurde das $\Delta^5$-Androstendiol-(3, 17)-monoacetat-(3) vom Schmp. 144—145° C (unkorr.) in einer Ausbeute von 80% erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$: — 55,6 (in Äthylalkohol).

### $\Delta^5$-Androsten-diol-(3, 17)-monoacetat-(3) durch katalytische Hydrierung von Dedydro-androsteronacetat mit Raney-Katalysator.

150 mg Dehydro-androsteron-acetat wurden in 30 ccm Alkohol (mit Wasserstoff gesättigt) mit Raney-Katalysator unter Einleitung von Wasserstoff geschüttelt. Es wurde die 1 Mol. entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen. Dann wurde es filtriert und das Filtrat eingeengt. Der farblose, sofort kristallisierende Rückstand wurde aus verd. Aceton umgelöst. Das $\Delta^5$-Androstendiol-(3, 17)-monoacetat-(3) wurde in Form von langen Nadeln erhalten. Schmp. 144—145° (unkorr.). Ausbeute 85%. $[\alpha]_D^{20}$ : — 55,8 (in Alkohol).

5,065 mg Sbst.: 14,100 mg $CO_2$, 4,380 mg $H_2O$

$C_{21}H_{32}O_3$ Ber.: C: 75,86 H: 9,70

Gef.: C: 75,95 H: 9,68

### 17-Chlor-$\Delta^5$-Androsten-ol-(3)-acetat.

100 mg $\Delta^5$-Androsten-diol-(3), 17)-monoacetat-(3) wurden in einem mit Rührer versehenen Zweihalskolben mit etwa 100 mg trocknem Calciumcarbonat und 3 ccm über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform versetzt. Nachdem es in einem Eisbad gekühlt war, wurden 100 mg gepulvertes Phosphorpentachlorid in kleinen Portionen unter ständigem Rühren eingeworfen, dabei wurde das Calciumchlorid-Rohr für kurze Augenblicke abgehoben. Nach Beendigung der Reaktion wurden 10 ccm gesättigte, eiskalte Bicarbonat-Lösung eingegossen und weiter einige Minuten gerührt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde 2-mal mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolauszüge wurden vereinigt, 2 mal mit gesättigter Bicarbonat-Lösung und anschließend 1 mal mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen über $Na_2SO_4$ wurde die benzolische Lösung im Vakuum stark eingeengt, noch 2-mal mit Benzol aufgefüllt und wiederum stark eingeengt. Die eingeengte Lösung wurde dann mit Benzol durch eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert und eingeengt. Das kristalline Rohprodukt wurde aus verd. Aceton umgelöst. Das 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat wurde in blattförmigen Kristallen vom Schmp. 157—160° C in einer Ausbeute von 45% erhalten. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verd. Aceton kann man einen Schmelzpunkt von 160—161° C (unkorr.) erreichen. $[\alpha]_D^{20}$ : — 56,5 (in Chloroform).

5,199 mg Sbst.: 13,720 mg $CO_2$, 4,080 mg $H_2O$
8,007 mg Sbst.: 3,180 mg AgCl
$C_{21}H_{31}O_2Cl$ Ber. C: 71,87; H: 8,90; Cl: 10,11%
Gef. C: 72,01; H: 8,78; Cl: 9,82%

### Abspaltung von Chlorwasserstoff aus 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat.

150 mg 17-Chlor-$\Delta^5$-Androsten-ol-(3)-acetat wurden mit 100 mg pulverisiertem Cyankalium in 100 ccm Methanol nach Zusatz von etwas Kaliumjodid (ca. 10 mg) im Bombenrohr 22 Stdn. auf 120° erhitzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde etwas eingeengt, in mehrfacher Menge Wasser eingegossen und 3-mal ausgeäthert. Die Ätherauszüge wurden vereinigt, mit Wasser ausgewaschen und über $Na_2SO_4$ getrocknet. Die ätherische Lösung wurde dann bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen. Es kristallisierte sofort, und auf diese Weise wurde ein Rohprodukt in einer Ausbeute von über 90% gewonnen. Um die vielleicht bei der Be-

handlung mit Kaliumcyanid verseiften Anteile wieder in Acetat überzuführen, wurde das Rohprodukt bei Zimmertemperatur mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin behandelt. Daraus wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verd. Aceton die doppelt ungesättigte Verbindung vom Schmp. 75—77° C (unkorr.) erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$: 68 (in Alkohol).

2,034 mg Sbst.: 5,995 mg $CO_2$, 1,750 mg $H_2O$
$C_{21}H_{30}O_2$ Ber.: C: 80,21 H: 9,62
Gef.: C: 80,39 H: 9,63

### Behandlung der doppelt ungesättigten Verbindung mit Osmiumsäure.

100 mg des Produktes vom Schmp. 75—77° wurde in 5 ccm Äther gelöst. Hierzu wurde eine Lösung von 180 mg $OsO_4$ (entsprechend 2,2 Mol.) in 18 ccm Äther hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 23 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Alsdann wurde der Äther im Vakuum ohne Erhitzen abgedampft. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von 1,5 g Natriumsulfit in 18 ccm Wasser und 10 ccm Alkohol versetzt, unter Rückfluß auf dem Wasserbade gekocht und anschließend heiß filtriert. Der auf dem Filter verbliebene Rückstand wurde noch 3-mal mit Alkohol ausgekocht und filtriert. Die Filtrate wurden vereinigt und mit einer Mischung von 3 Teilen Äther und 1 Teil Chloroform ausgeschüttelt. Die Äther-Chloroform-Auszüge wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über $Na_2SO_4$ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, er lieferte das Triol in würfelförmigen Kristallen. Schmp. 218—223° (unter dem Mikroschmelzpunktapparat bestimmt). Ausbeute 46%.

5,178 mg Sbst.: 14,105 mg $CO_2$, 4,540 mg $H_2O$
$C_{19}H_{30}O_3$ Ber.: C: 74,47%; H: 9,86%
Gef.: C: 74,32%; H: 9,81%

Aus der Mutterlauge wurde durch mehrmaliges fraktioniertes Umkristallisieren ein isomeres Triol in Form langer Nadeln vom Schmp. 152—153° erhalten.

4,550 mg Sbst.: 12,410 mg $CO_2$, 4,050 mg $H_2O$
$C_{19}H_{30}O_3$ Ber.: C: 74,47; H: 9,86%
Gef.: C: 74,41; H: 9,96%

### Monoacetat des Triols 223°.

29 mg des Triols vom Schmp. 218—223° wurden in 3 ccm wasserfreiem, destilliertem Pyridin gelöst, mit 3 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und so 23 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde dann mit einem Gemisch von Äther und Chloroform versetzt. 2-mal mit 2-proz. Schwefelsäure, 2-mal mit 2-proz. Natronlauge und anschließend 2-mal mit Wasser ausgewaschen. Der Äther-Chloroform-Auszug wurde nach dem Trocknen mit $Na_2SO_4$ eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen. Das Monoacetat des Triols 223° wurde in Form von langen Nadeln vom Schmp. 144—146° erhalten. Ausbeute 25 mg.

5,181 mg Sbst.: 13,750 mg $CO_2$, 4,260 mg $H_2O$

$C_{21}H_{32}O_4$ Ber.: C: 72,38%; H: 9,25%

Gef.: C: 72,41%; H: 9,20%

### Versuch zur weiteren Acetylierung vom Monoacetat des Triols.

20 mg Monoacetat des Triols (Schmp. 146°) wurden in 2 ccm wasserfreiem, destilliertem Pyridin gelöst, mit 1 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt. Die Lösung wurde 4 Stdn. unter Rückfluß auf einem kochenden Wasserbade (unter Ausschluß von Feuchtigkeit) erhitzt. Der Ausgangsstoff wurde daraus in fast quantitativer Menge wieder zurückerhalten.

### Versuch zur Anlagerung von 2 OH-Gruppen an die Doppelbindung von $C_5$ nach $C_6$ des Dehydroandrosteronacetats.

500 mg Dehydroandrosteronacetat vom Schmp. 169° wurden in 20 ccm Äther gelöst, mit 60 ccm 1-proz. $OsO_4$-Lösung in Äther versetzt und so 5 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es wurde dann genau so aufgearbeitet wie bei der Anlagerung von OH-Gruppen an die ungesättigte Verbindung. Dabei wurde das verseifte Produkt des Ausgangsstoffs, Dehydroandrosteron, in fast quantitativer Menge isoliert.

### Versuche zur Oxydation des Triols.

Sie wurden mit Aluminiumisopropylat in Toluol mit Cyclohexanon und mit Aceton in verschiedenen Mengenverhältnissen bei verschiedener Temperatur durchgeführt. Es wurde dabei entweder Ausgangsstoff oder nicht kristallisierendes Öl erhalten. Versuche zur Dar-

stellung von Semicarbon aus dem öligen Produkt und zur Trennung mit Girards Reagens waren ohne Erfolg. Bei dem Versuch, das Triol nach Anlagerung von 2 Atomen Brom an die Doppelbindung mit Chromsäure in essigsaurer Lösung bei Zimmertemperatur zu oxydieren, wurde ebenfalls nur ein öliges Produkt erhalten, das durch Umsetzung mit Girards Reagens auch nicht zur Kristallisation zu bringen war.

### Tortelli-Jaffè-Reaktion der ungesättigten Verbindung vom Schmp. 75 — 77°.

Ein Kristall der ungesättigten Verbindung wurde in 5 ccm Eisessig gelöst und 1 ccm einer etwa 2-proz. Brom-Lösung in Chloroform wurde mit der Pipette vorsichtig am Rande heruntergelassen. Es trat sofort eine tiefblaue Zone an der Berührungsfläche auf.

### Versuche zur Umsetzung von 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat mit Acetylchlorid bei Gegenwart von Lithium.

In einem kleinen, mit Einleitungsrohr und Rückflußkühler versehenen Zweihalskolben wurden 200 mg 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat in 20 ccm mit Natrium getrocknetem Äther gelöst. Ein Stickstoffstrom wurde langsam durch die Apparatur geleitet. Alsdann wurden 6 mg zerkleinertes Lithium-Metall hinzugesetzt, indem der Kühler für kurze Augenblicke abgehoben wurde. Nachdem die ätherische Lösung einige Zeit auf dem Wasserbade gekocht hatte, wurden 0,11 ccm Acetylchlorid (von E. Merck, einmal fraktioniert) hinzugefügt und 2 Stdn. weiter gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit ½ n NaOH-Lösung und Wasser ausgewaschen. Daraus wurde Ausgangsstoff quantitativ isoliert.

Dieselben Versuche wurden statt in Äther in Benzol und in Toluol mit überschüssigem Lithium-Metall bei verschiedener Temperatur durchgeführt. Es wurde dabei immer Ausgangsstoff erhalten.

### Versuche zur Umsetzung der 17-Chlorverbindung mit Acetonitril bei Gegenwart von Lithium.

1. 200 mg 17-Chlor-Verbindung wurden mit überschüssigem Lithium-Metall in Toluol unter Durchleiten eines Stickstoffstroms 2 Stdn. im Paraffinbad gekocht. Alsdann wurde die 1 Mol. entspre-

chende Menge Acetonitril hinzugefügt und weiter im Paraffinbad bei einer Badtemperatur von 113° gekocht. Daraus wurde Ausgangsstoff erhalten.

2. In einer Ente wurde eine ätherische Lösung von 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-acetat mit Glasstückchen und zerkleinertem Lithium unter Stickstoffatmosphäre 4 Stdn. geschüttelt. Alsdann wurde die 3 Mol. entsprechende Menge von Acetonitril hinzugefügt und weiter einige Stunden geschüttelt. Es wurde nur Ausgangsstoff erhalten.

**Versuche zur Darstellung von 17-Cyan-$\Delta^5$ 5-Androstenolacetat.**

Die Arbeitsweise war dieselbe wie bei dem Versuch zur HCl-Abspaltung von 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetat. Alle Versuche, durch Umsetzung des 17-Chlor-$\Delta^5$-Androstenol-(3)-acetats Kaliumcyanid oder Silbercyanid unter verschiedenen Bedingungen, in Methanol oder Äthanol, mit oder ohne Zusatz von Kaliumjodid, bei verschiedener Reaktionsdauer eine Cyangruppe an $C_{17}$ einzuführen, führte unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zu dem oben beschriebenen ungesättigten Produkt.

## Literaturverzeichnis.


1. A. Butenandt und B. Riegel, B. **69**, 1163 (1936).
2. L. Mamoli und A. Vercellone, Z. physiol. Chem. **245**, 93 (1937).
3. Privatmitteilung von H. Dannenbaum; L. Ruzicka und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta **18**, 1273 (1935).
4. Privatmitteilung von H. Dannenbaum.
5. Criegee, Ann. **522**, 75 (1936); A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und H. Paul, B. **71**, 1313 (1938).
6. Nature **140**, 466 (1937).
7. Recueil Trav. Chim. Pays-Bas **56**, 137 (1937).
8. Fußgänger, Med. u. chem. Abhandl. med.-chem. Forschungsstätten, I. G. Farbenind. **2**, 194 (1934); Voss, Klin. Wchschr. **16**, 769 (1937).
9. Hückel, Band I, S. 231 (2. Aufl.).
10. Heilbron, J. M. und F. S. Spring, Biochem. J. **24**, 133 (1930); E. P. Häußler und E. Brauchli, Helv. Chim. Acta **12**, 187 (1929).
11. C. **1936**, I, 2754.
12. B. **72**, 182 (1939).
13. B. **71**, 1487 (1938).
14. B. **72**, 1112 (1939).
15. B. **71**, 1313 (1938).
16. B. **72**, 417 (1939).
17. Privatmitteilung von T. Weiss im K. W. I. für Biochemie.
18. Privatmitteilung von J. Schmidt-Thomé im K. W. I. für Biochemie.
19. B. **72**, 1233 (1939).
20. B. **71**, 654, 1927 (1938).
21. C. **1937**, I, 1699.
22. Ann. **534**, 22 (1938).

## Lebenslauf.

Ich Yin-Lin W a n g , bin am 3. November 1914 in der Stadt Yangchow/China als Sohn des Beamten Yumie Wang und seiner Ehefrau Län-Tin Tau geboren.

Nachdem ich 1930 das Gymnasium in Hangchow absolviert hatte, studierte ich Pharmazie an der Medizinisch und Pharmazeutischen Hochschule zu Chekiang und bestand das Schlußexamen im Sommer 1934.

Im Januar 1935 kam ich nach Deutschland und begann das Studium der Chemie im Sommersemester 1935 an der Universität Berlin. Im Februar 1936 bestand ich dort das I. Verbandsexamen. Dann setzte ich mein Studium an der Universität Würzburg fort. Im Juni 1937 legte ich das II. Verbandsexamen ab. Seit Anfang Juli 1937 war ich mit der vorliegenden Dissertation am Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem beschäftigt.